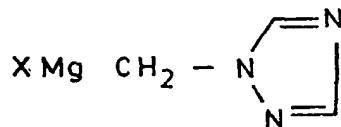




REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL ESPAÑA		(31) NUMERO	DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA	(33) PAIS	A1	(12) PATENTE DE INVENCION (21) NUMERO DE SOLICITUD <b>549022</b>
						(22) FECHA DE PRESENTACION
(71) SOLICITANTE(S) <b>INKE, S. A.</b>						NACIONALIDAD <b>ESPAÑOLA</b>
DOMICILIO <b>SANT ANDREU DE LA BARCA (Barcelona) Pol. Ind. "Can Pelegrí"</b>						
(72) INVENTOR(ES) <b>D. Eusebio MONTSERRAT FABA</b>						
(73) TITULAR(ES)						
(11) N.º DE PUBLICACION <b>8604940</b>	(45) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)		
(51) INT. CL. <b>2-41 C07D 403/06    A01N 43/653, A61K 31/41</b>						
(54) TITULO <b>PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1,3-BIS(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-PROPAN-2-OL.</b>						
(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO)						

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, compuesto de síntesis con interesantes propiedades antifúngicas.

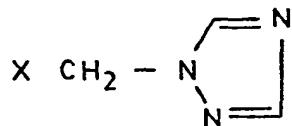
5 El procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 2',4'-difluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona con un compuesto organometálico de fórmula general I.



I

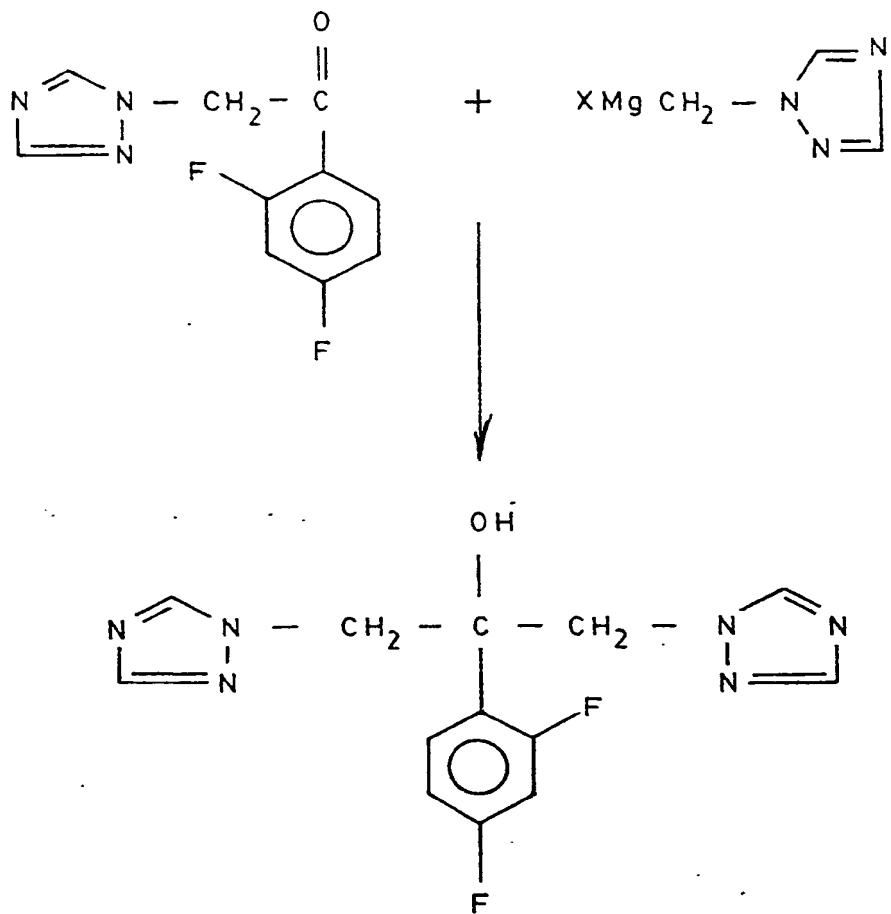
10 siendo X=cloro, bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

El compuesto de fórmula general I es un reactivo de Grignard, fácilmente obtenible por reacción del magnesio con un compuesto de fórmula general II



II

La reacción química que tiene lugar en dicho procedimiento se puede esquematizar de la forma siguiente:



Es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.

La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

El proceso puede realizarse a temperaturas comprendidas entre 0°C y la de refluxo del disolvente elegido de preferencia entre 10° y 40°C.

Finalizada la reacción, se aisla el producto deseado por los métodos convencionales y se recristaliza en un disolvente orgánico tal como isopropanol, acetato de etilo, etc. o sus mezclas con hexano para dar el 2-(2,4-difluorofenil)-5-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, químicamente puro.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

10 EJEMPLO 1

a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhídrico y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente durante media hora una solución de 1,78 g (11 mmols) de 1-bromometil-1H-1,2,4-triazol (compuesto de fórmula general II, X=Br) en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.

15 b) A una mezcla de 2,23 g (10 mmols) de 2',4'-difluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, X=Br). Finalizada la adición se deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza 2 veces

con acetato de etilo/hexano para dar 1,22 g (40% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol de p.f.: 139-140°C.

El análisis elemental da la fórmula  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ; (P.M.: 306,28)

5 % Calculado: C: 50,98; H: 3,94; N: 27,43; F: 12,40

% Hallado: C: 51,13; H: 3,81; N: 27,33; F: 12,50

#### EJEMPLO 2

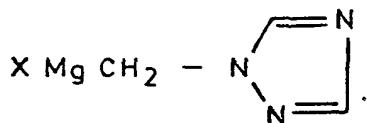
a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente durante media hora una solución de 1,29 g (11 mmols) de 1-clo-rometil-1H-1,2,4-triazol (compuesto de fórmula general II, X=Cl) en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.

b) A una mezcla de 2,23 g (10 mmols) de 2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, X=Cl). Finalizada la adición se deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza 2 veces con acetato de etilo/hexano para dar 1,68 g (55% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol con las mismas características que el producto obtenido en el Ejemplo 1.

- . -

## R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, que consiste esencialmente en hacer reaccionar la 2',4'-difluor-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona con un compuesto orgánico de fórmula general I



I

siendo X=cloro, bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

2. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según la reivindicación 1, caracterizado porque es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estquiométrica.

15 3. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el medio disolvente inerte es un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

20 4. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el

proceso puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre 0°C y la de reflujo del disolvente elegido, de preferencia entre 10°C y 40°C.

5. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 19 de noviembre de 1985

INKE, S. A.

p.a. I. PONTI  
D.P.

